

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan tentang *Amorphophallus oncophyllus*

##### 2.1.1 Klasifikasi tanaman Porang *Amorphophallus oncophyllus*

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Superdivisio	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliophyta (berbunga)
Kelas	: Liliopsida (berkeping satu/monokotil)
Sub-kelas	: Arecidae
Ordo	: Arales
Famili	: Araceae (suku talas-talasan)
Genus	: <i>Amorphophallus</i>
Spesies	: <i>Amorphophallus oncophyllus</i>
(Nurmalasari, 2012).	



**Gambar 2. 1** Umbi *Amorphophallus oncophyllus* (Afifah *et al*, 2014)

##### 2.1.2 Sinonim Botani *Amorphophallus oncophyllus*

*Amorphophallus muelleri* Blume (iles-iles), *A. Burmanicus* Hook  
(Yuzammi, 2009).

##### 2.1.3 Nama Daerah *Amorphophallus oncophyllus*

Nama daerah : porang, iles-iles, badur (Jawa), porang, acung atau acoan  
(Sunda), kerubut (Sumatera) (Perhutani, 2013; Balitkabi, 2013).

#### 2.1.4 Ekologi dan Penyebaran *Amorphophallus oncophyllus*

Tumbuhan khas dataran rendah yang tumbuh di daerah beriklim tropik dan subtropik dari Afrika Barat, kemudian menyebar ke Pulau Pasifik, termasuk Indonesia. *A. Konjac* berasal dari Cina Selatan dan Tenggara. Terdapat lebih kurang 170 jenis. Di Indonesia terdapat 4 jenis *Amorphophallus* yang dominan, salah satunya *Amorphophallus oncophyllus* (Balitkabi, 2016). Tetapi juga meluas ke daerah tropika seperti Jepang dan Cina. Jenis *A. muelleri* Blume, awalnya ditemukan di Kepulauan Andaman India, menyebar ke arah timur Birma masuk ke Thailand bagian Utara dan Selatan hingga Indonesia diantaranya pulau Sumatera, Jawa, Flores, Timur (Jansen *et al*, 1996).

Tanaman ini tumbuh dimana saja seperti di pinggir hutan jati, di bawah rumpun bambu, di tepi-tepi sungai, disemak belukar dan di tempat-tempat di bawah naungan yang bervariasi. Untuk mencapai produksi umbi yang tinggi diperlukan naungan 50-60% (Jansen *et al*, 1996). Tanaman ini tumbuh dari dataran rendah sampai 1000 m di atas permukaan laut, dengan suhu antara 25-35°C, sedangkan curah hujannya antara 300-500 mm per bulan selama periode pertumbuhan. Pada suhu di atas 35°C daun tanaman akan terbakar, sedangkan pada suhu rendah menyebabkan illes-illes dorman (Idris, 1972; Perum Perhutani, 1995).

#### 2.1.5 Morfologi Tanaman *Amorphophallus oncophyllus*

Ciri – ciri umum tanaman *A. oncophyllus* batang tumbuh tegak, lunak, halus, berwarna hijau dengan belang-belang putih tumbuh di atas umbi yang berada dalam tanah. Batang sekunder terdapat bintil yang disebut bubil. Bubil merupakan umbi vegetatif yang digunakan sebagai bibit tanaman. Daun porang termasuk daun majemuk dan terbagi menjadi beberapa helai daun yang menjari berwarna hijau muda sampai hijau tua. Bunga tumbuh pada saat musim hujan dari umbi yang tidak mengalami tumbuh daun (Balitkabi, 2016; Sumarwoto, 2005).

Umbi porang merupakan umbi tunggal karena setiap satu pohon porang hanya menghasilkan satu umbi. Diameter umbi porang bisa mencapai 28 cm dengan berat 3 kg, permukaan luar umbi berwarna coklat tua dan bagian dalam berwarna kuning kecoklatan. Bentuk bulat agak lonjong, berserabut akar. Bobot

umbi beragam antara 50-200 g pada satu periode tumbuh, 250-1.350 g pada dua periode tumbuh, dan 450-3.350 g pada tiga periode tumbuh.

### 2.1.6 Komposisi Molekular Jaringan Umbi Porang

**Tabel II .1** Komposisi Kimia Tepung Porang (Widjanarko, 2014)

Komponen	Tepung porang (%)
Air	8,71
Abu	4,47
Pati	3,09
Protein	3,34
Lemak	2,98
Kalsium oksalat	22,72
Glukomanan	43,98

**Tabel II.2** Komposisi Kimia Umbi Iles-iles Segar dan Tepung Iles-iles (Dewanto and Purnomo, 2009)

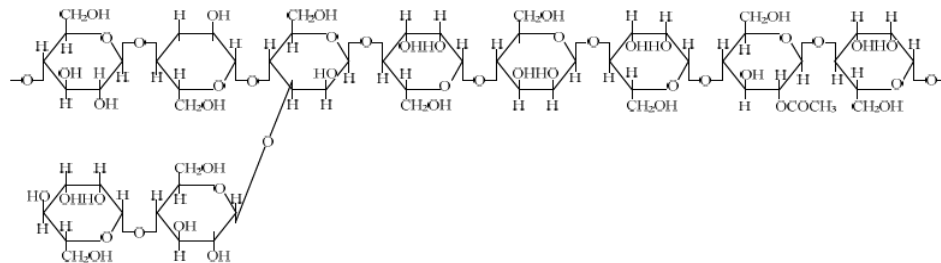
Analisis	Kandungan per 100 g contoh (bobot basah)	
	Umbi segar (%)	Tepung (%)
Air	83,3	6,8
Glukomanan	3,58	64,98
Pati	7,65	10,24
Protein	0,92	3,42
Lemak	0,02	-
Serat Berat	2,5	5,9
Kalsium Oksalat	0,19	-
Abu	1,22	7,88
Logam berat (Cu)	0,09	0,13

### 2.1.7 Tinjauan tentang Glukomanan

Glukomannan adalah salah satu komponen kimia terpenting yang terdapat dalam umbi porang yang merupakan polisakarida dari jenis hemi selulosa. Glukomannan termasuk heteropolisakarida yang memiliki ikatan rantai utama glukosa dan manosa.

KGM adalah  $\beta$ -1, 4 dikaitkan polisakarida terdiri dari D- glukosa dan D – mannose sebagai rantai utama, dengan cabang melalui  $\beta$ -1, 6-glucosyl. Cabang samping pendek pada posisi C-3 dari mannose dan kelompok asetil secara acak berada pada posisi C-6 dari unit gula . Kelompok-kelompok asetil sering berkisar dari 1 per 9 unit gula 1 per 20 unit gula. Selain itu, D-mannose D- glukosa terdapat rasio yang bervariasi, tergantung pada sumber asli dari KGM (Behera and

Ray, 2016). Konjak glukomannan (KGM) larut dalam air, polisakarida dengan berat molekul sekitar 200- 2000 kDa (Zhao and Geng, 2016).



**Gambar 2. 2** Struktur Glukomannan (Dewanto and Purnomo, 2009)

### 2.1.8 Khasiat *Amorphophallus oncophyllus*

KGM mengontrol beberapa fungsi organ dan sistem organ manusia. Lebih khusus, pengaplikasian ini termasuk untuk anti-obesitas, regulasi dalam metabolisme lipid, efek pencahar, anti-diabetes, anti-inflamasi, prebiotik, antioksidan (Behera and Ray, 2016).

#### a. Alternatif terapi untuk diabetes mellitus type dua/ penurunan glukosa darah.

Meskipun KGM tidak dianggap sebagai obat, beberapa efek bio-farmasi menyatakan potensinya sebagai polimer bioaktif. KGM telah ditemukan untuk mengurangi kadar glukosa serum setelah pemberian oral untuk tikus diabetes. Efek dari makanan konjak terhadap kadar glukosa darah dipasien dengan diabetes tipe 2 diberi perlakuan selama 65 hari. Data yang dikumpulkan oleh beberapa F-test bahwa GDP dan 2-jam glukosa darah postprandial (PBG) pada hari 30 dan hari ke-65 setelah makanan dicerna secara signifikan mengalami penurunan. Dalam konteks ini, (Vuksan *et al*, 1999) melaporkan bahwa serat KGM meningkatkan kontrol metabolik yang diukur dengan glikemia, lipidemia, dan tekanan darah.

Singkatnya, KGM dianggap sebagai terapi alternatif yang berpotensi untuk pengobatan diabetes tipe 2. KGM berguna dalam meningkatkan kontrol diabetes, mengurangi faktor risiko yang terkait seperti hiperlipidemia dan hipertensi, dan resistensi insulin. Efek hipoglikemik dikaitkan dengan penghambatan penyerapan karbohidrat serta penurunan aliran insulin postprandial (Behera and Ray, 2016).

#### b. Anti Obesitas

Sebuah tinjauan studi mengevaluasi efek dari KGM pada berat badan dan BMI pada anak-anak obesitas yang sehat dan dewasa. Hasil menyimpulkan bahwa KGM yang dikonsumsi dalam waktu jangka pendek dapat membantu mengurangi berat badan. Mekanisme kerja dari KGM adalah untuk memberikan rasa kenyang karena menunda pengusongan lambung yang disebabkan oleh massa gel kental seperti seperti terbentuk di perut dan menunda waktu transmit gastrointestinal (Behera and Ray, 2016).

#### c. Efek Laksatif

Sembelit adalah masalah umum pada orang terutama pada usia tua. Telah dilaporkan bahwa serat makanan memiliki peran penting untuk dalam pengelolaan sembelit, dan asupan rata-rata sekitar 18-27 g / hari serat telah terbukti berguna dalam mengurangi sembelit. Suplementasi KGM telah menunjukkan dapat mengurangi sembelit, yang bisa dikaitkan dengan peningkatan curah tinja dan pertumbuhan bakteri asam laktat dalam usus; demikian juga meningkatkan ekologi kolon (Chen *et al*, 2006).

#### d. Pengaturan metabolisme lipid, penurunan lipid pada darah serta kolesterol

Peneliti lain juga menyebutkan bahwa efek dari KGM pada konsentrasi serum kolesterol dalam 63 pria sehat (berusia antara 25-65 tahun). Subyek diberi kapsul gelatin identik, setiap kapsul mengandung 0,43 g KGM (aktif) atau tepung jagung (plasebo) selain 66 mg laktosa dan 10 mg magnesium stearat. Tiga kapsul diberi tiga kali setengah hari satu jam sebelum makan (harian total jumlah 3,9 g KGM) dengan segelas air. Diamati bahwa asupan serat KGM mengurangi konsentrasi TC sebesar 10%, konsentrasi LDL-C sebesar 7,2%, TG sebesar 23%, dan tekanan darah sistolik sebesar 2,5%. Kemampuan KGM, terutama dalam pengaturan metabolisme lipid, mengurangi lemak darah dan kolesterol dan dapat menjadi alternatif sebagai terapi penunjang pengobatan beberapa penyakit seperti divertikulitis, penyakit Crohn atau kolitis ulserativa.

#### e. Anti inflamasi

Anti-inflamasi mengacu pada suatu zat atau pengobatan yang mengurangi peradangan atau pembengkakan. Peradangan adalah respon biologis untuk rangsangan berbahaya seperti patogen yang menyebabkan jaringan dan kerusakan sel. Onishi *et al* meneliti efek dari bubuk KGM pada perilaku menggaruk dan

kulit inflamasi pada tikus, model atopik infeksi kulit. Mereka diberi makan dengan diet yang mengandung KGM dan efek peradangan kulit dievaluasi (setiap 2 minggu) dengan analisis histopatologi. Konsumsi KGM secara signifikan menurunkan lesi kulit eksim termasuk hiperkeratosis, dermal mastositosis dan eosinofilia. Selain itu, produksi berlebihan kulit dari zat P, IL-10, IL-4, dan TNF- $\alpha$  yang tertahan pada tikus.

#### f. Aktivitas prebiotik

Secara umum, prebiotik dapat dianggap sebagai 'makanan' untuk probiotik. Probiotik dapat didefinisikan sebagai "makanan suplemen mikroba hidup yang bermanfaat bagi kesehatan dengan mempertahankan atau meningkatkan keseimbangan mikroba usus. (Chen *et al*, 2006) melakukan studi untuk memeriksa dan membandingkan efek dari unhydrolyzed KGM dengan orang-orang dari asam-dihidrolisis KGM (KGMH) pada mikroflora tinja. Selain itu, konsentrasi asam lemak rantai pendek di konten tinja juga ditentukan. tikus tujuh minggu-lama diberi makan 5% (w / w) dengan selulosa dan KGM atau KGMH diet selama 2 atau 4 minggu. KGM dan KGMH meningkat secara signifikan anaerob tinja dan jumlah bifidobacteria pada minggu 2 dan 4, masing-masing, dibandingkan dengan selulosa.

## 2.2 Tinjauan tentang Tepung Porang (*Amorphophallus oncophyllus*)

### 2.2.1 Karakteristik Tepung Porang

Umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) kaya akan serat larut glukomanan. Kadar glukomanan dalam bentuk tepung porang dapat mencapai 70-90%. Tepung porang berwarna putih susu atau krem sampai kuning kecoklatan. Tepung porang kasar memiliki warna coklat gelap dan sangat gatal. Dilakukan proses permurnian menggunakan etanol dan hidrogen piroksida. Tujuan ini untuk menurunkan kadar kalsium oksalat, sekaligus meningkatkan kadar glukomanan dan viskositas, serta menghasilkan tepung porang yang berwarna putih (Widjanarko *et al.*, 2011).

Penyimpanan: Simpan pada tempat sejuk dan kering dalam wadah tertutup yang jauh dari panas dan sinar matahari langsung.

### 2.2.2 Pengaruh Tepung Porang terhadap LDL

Pengaruh diet *Amorphophallus* sp dari Jawa Timur pada LDL-C Tikus *Rattus novergicus* strain Wistar dilakukan dengan pemberian langsung dengan dosis 60 mg/Kg BB yang dilarutkan dalam air hangat selama 25 hari menunjukkan hasil *Amorphophallus* yang terbesar penurunan LDL-C selama 25 hari diet tepung ubi adalah *A. variabilis* var Brongkos 32 (Narijati *et al*, 2011).

Penelitian lain menyebutkan bahwa sebanyak 11 pasien diabetes tipe 2 disertai dengan hiperlipidemia dan hipertensi yang diobati secara konvensional dengan diet rendah lemak dan terapi obat yang secara acak diberikan biskuit KGM kaya serat sebanyak 15,1g/hari atau plasebo serat kulit gandum merah 14 g/hari selama 3 minggu. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut serum fruktosamin, tekanan darah sistolik mengalami penurunan secara signifikan, sedangkan kolesterol total, TG, LDL, apolipoprotein, tekanan darah diastolik, berat badan tidak signifikan mengalami penurunan. (Vuksan *et al*, 1999).

Penelitian yang dilakukan oleh (Vuksan, 2000) 11 subjek dengan sindrom resistensi insulin secara acak diberikan biskuit KGM kaya serat sebanyak 8-13 g/hari atau plasebo biskuit mengandung 15% polisakarida, 16% eksipien ditambah serat kulit gandum merah 11 g/ hari selama 3 minggu. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut kadar LDL-C, serum fruktosamin mengalami penurunan secara signifikan, sedangkan glukosa darah puasa, insulin, TG, HDL, dan berat badan tidak berubah (Vuksan *et al*, 1999).

(Chen *et al*, 2003) mengevaluasi penggunaan suplemen KGM 3,6 g/hari dalam bentuk kapsul dengan (dosis progresif 1,2 g selama 3 hari 2,6g selama 3 hari dan 3,6g selama 22 hari) pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang disertai hiperkolesterolemia. KGM efektif menurunkan kolesterol plasma, LDL, ApoB, dan glukosa darah puasa. Plasma TG, HDL-C, glukosa prospondial, dan berat badan tidak secara signifikan mengalami penurunan.

## 2.3 Nutraceutical food

### 2.3.1 Definisi Nutraceutical food

Nutraceutical berasal dari kata *nutrition* dan *pharmaceutical* oleh DeFelice dan Yayasan Inovasi di Medicine tahun 1989, yaitu zat yang dapat dianggap makanan atau bagian dari makanan dan memberikan manfaat medis atau

kesehatan, termasuk pencegahan dan pengobatan penyakit. *Nutraceutical* tersebut dapat berkisar dari isolasi nutrisi, diet, suplemen dan diet untuk makanan rekayasa genetika makanan, produk herbal, dan olahan seperti sereal, sup, dan minuman (Wildman, 2006).

Berdasarkan Health Canada *nutraceutical* adalah produk yang dibuat dari makanan, tapi dijual dalam bentuk pil atau bubuk (ramuan), atau bentuk obat lain biasanya tidak berhubungan dengan makanan. Sebuah *nutraceutical* ditunjukkan untuk memiliki manfaat fisiologis atau memberikan perlindungan terhadap penyakit kronis (Wildman, 2006).

Metode lain dari pengelompokan *nutraceutical* didasarkan pada sifat kimianya. Pendekatan ini memungkinkan *nutraceutical* dikategorikan / dikelompok berdasarkan unsur molekul. Model awal ini meliputi beberapa kelompok besar, yang kemudian memberikan dasar untuk subklasifikasi atau sub kelompok, dan sebagainya. Salah satu cara untuk *nutraceuticals* pengelompokan sebagai berikut:

- a. Derivatif Isoprenoid (karatenoid, saponin, tokoferol)
- b. Zat fenolik (kumarin, tanin, lignin, isoflavon, flavonol)
- c. Asam Lemak dan Lipid (CLA, MUFA, lecitin)
- d. Karbohidrat dan turunannya ( asam askorbat, oligosakarida)
- e. Protein/ Asam Amino (asam amino, indol, folat, kolin)
- f. Mikrobakteri (probiotik, prebiotik)
- g. Mineral(Ca, Se, K, Cu, Zn)

Produk makanan yang digunakan sebagai *nutraceutical* diantaranya (Pandey, 2010) :

- Probiotik
- Prebiotik
- Serat makanan
- Asam lemak Omega 3
- Antioksidan



### 2.3.2 Produk *Nutraceutical Food* di Pasaran

#### a. Susu Fermentasi/ Yogurt

Yogurt didefinisikan oleh ( FDA, 1996) sebagai makanan yang diproduksi dari kultur satu atau lebih dari bahan susu opsional (krim, susu, susu sebagian skim, dan susu skim) dengan karakterisasi yang kultur bakteri yang berisi asam laktat penghasil bakteri, *Lactobacillus*, *bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* (Pannell, 2007) . Yogurt yang baik untuk penderita diabetes adalah *low-fat* yogurt dimana yogurt dengan kandungan lemak susu kurang dari 1% (Tamime, 1990), kandungan karbohidrat tidak lebih dari 15 gram dan kalori tidak lebih dari 100 kalori per 6 oz kemasan (*American Diabetes Association*, 2014).

Kombinasi antara prebiotik dan probiotik yang terdapat pada yogurt merupakan contoh dari sinbiotik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Towil *et al*, 2014 ) pemberian non fat yogurt sinbiotik yang dikombinasikan dengan tepung gembili sebanyak 2 ml, 3 ml, 4 ml selama 14 hari pada tikus hiperkolesterolemia memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan kadar LDL .

Produk *low-fat* dan *non-fat* yogurt dipasaran sudah sangat mudah ditemukan saat ini, beberapa contohnya adalah Activia by Danone, BioKul by Diamond, Greek Yogurt, Elle & Vire yogurt, dll.

#### b. *Sugar Free Cookies*

*No Added Sugar Cookies (With Oat)* by Tropicana Slim merupakan snack atau inovasi makanan selingan bagi penderita diabetes, bagi yang ingin berdiet atau yang ingin melakukan pencegahan agar tidak terkena diabetes. *Cookies* dibuat dengan kalori terkontrol hanya 100 kkal tanpa proses penambahan gula dan adanya penambahan serat oat (Tropicana Slim, 2016).

#### c. Susu Diabetasol by Tropicana Slim

Susu diabetasol merupakan susu diabetes dengan asupan nutrisi pengganti makan yang lengkap dan seimbang untuk para diabetesi, dengan kandungan Vitadigest, serta Indeks Glikemik rendah untuk membantu menstabilkan kadar gula darah pada penyandang diabetes. Vitadigest merupakan kombinasi karbohidrat lepas lambat sehingga kenaikan gula darah setelah makan tidak

meningkat secara drastis. Setiap 60 gram diabetasol mengandung kalori 260 kkal (Kalbe, 2017).

#### **d. Susu Bubuk Kedelai Organik by Melilea**

Susu kedelai merupakan makanan yang penuh dengan protein nabati, mengandung 8 asam amino yang terkenal sebagai zat yang sangat baik untuk tubuh. Kandungan protein yang terdapat didalamnya 40 % lebih tinggi daripada tumbuhan yang belum diproses dan makanan berdaging. Dibuat dari kacang kedelai organik Non-GMO (tanpa GMO) terbaik dari bahan-bahan alami (Melilea, 2017).

Manfaat dari susu kedelai :

1. Kedelai Mengurangi Kadar Kolesterol Darah.
2. Kedelai Mencegah Arteriosklerosis, Hipertensi, Jantung Koroner, dan Stroke.
3. Kedelai Mengatasi Intoleransi Laktosa
4. Kedelai Minumam untuk Penderita Autisme
5. Kedelai Minuman untuk Vegetarian
6. Kedelai Mencegah Diabetes Melitus
7. Kedelai Hambat Menopause dan Cegah Osteoporosis

## **2.4 Nutrigenomic Food**

### **2.4.1 Definisi Nutrigenomik**

Nutrigenomik adalah memberikan efek nutrisi dan komponen makanan lainnya pada gen dan regulasi gen. Mempelajari interaksi diet-gen untuk mengidentifikasi komponen diet memiliki manfaat ataupun kerugian efek kesehatan. Hal itu juga akan menentukan kebutuhan gizi individu berdasarkan gik dari orang (personal diet). Hubungan antara diet dan penyakit kronis yang akan membantu untuk memahami aspek etiologi penyakit kronis seperti kanker, diabetes tipe 2, obesitas dan penyakit kardiovaskular. Nutrigenomik akan mengidentifikasi gen yang terlibat di fisiologis berbagai respon terhadap diet dan gen dengan sedikit perubahan disebut polimorfis, mungkin konsekuensi gizi dan pengaruh faktor lingkungan terhadap gen (Gaboorn, 2011).

### 2.4.2 Penyakit Nutrigenomik

Kondisi dan penyakit yang demikian itu dikenal memiliki sifat genetik dan nutrisi atau komponen nutrigenomic. Penelitian lebih dahulu untuk menentukan apakah intervensi makanan bisa mempengaruhi hasil. Perbedaan dalam susunan genetik genotipe atau faktor pencernaan dalam kanker, selain kondisi pencernaan pencernaan atau penyakit, penyakit radang, dan osteoporosis. Ketidakseimbangan gizi pada faktor faktor penuaan, penyalahgunaan alkohol, gangguan perilaku, kanker, penyakit kardiovaskular (CVD), kelelahan kronis, tuli, diabetes, kelainan kekebalan tubuh, degenerasi makula, multiple sklerosis, gangguan neurologis, osteoporosis, penyakit parkinson. Penyakit yang dikenal terlibat dalam interaksi antara genetik dan banyak faktor lingkungan seperti diet, banyak jenis kanker, diabetes, penyakit jantung, obesitas dan beberapa gangguan kejiwaan (Gaboorn, 2011).

## 2.5 Tinjauan tentang Yogurt

### 2.5.1 Definisi Yogurt

Yogurt didefinisikan oleh (FDA, 1996) sebagai makanan yang diproduksi dari kultur satu atau lebih dari bahan susu opsional (krim, susu, susu sebagian skim, dan susu skim) dengan karakterisasi yang kultur bakteri yang berisi asam laktat penghasil bakteri, *Lactobacillus*, *bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* (Pannell, 2007). Untuk meningkatkan kandungan padatan tanpa lemak dari makanan, bahan-bahan lainnya opsional (susu skim konsentrat, susu kering tanpa lemak, laktosa, lactalbumins, lactoglobulins dan juga dapat ditambahkan dan akan termasuk dalam proses pembiakan.

Yoghurt, sebelum penambahan rasa, mengandung tidak kurang dari 3,25% lemak susu dan tidak kurang dari 8,25% padatan susu bukan lemak, dan memiliki keasaman tidak kurang dari 0,9%, dinyatakan sebagai asam laktat.

FAO / WHO mendefinisikan yoghurt sebagai Produk susu beku yang diperoleh dari fermentasi asam melalui bakteri *Lb. Delbrueckii subsp. bulgaricus* dan *St. Thermophilus* dari susu yang telah dipasteurisasi dengan atau tanpa penambahan (susu bubuk, skim susu bubuk, dll).

### 2.5.2 Definisi *low-fat* yogurt

*low-fat* yogurt dan yogurt non fat adalah yogurt yang masing-masing mengandung lemak susu kurang dari 0,5 % (FDA, 1996). *American Diabetes Association* menyatakan, yogurt yang baik dikonsumsi untuk penderita diabetes adalah dengan kandungan tidak lebih dari 15 gram karbohidrat dan 100 kalori per 6 oz atau sekitar 177,42 mL.

### 2.5.3 Manfaat Yogurt

Manfaat yogurt berdasarkan (Trachoo, 2002) yaitu menurunkan serum kolesterol, merangsang sistem kekebalan tubuh, mengurangi faktor risiko untuk kanker usus besar, mengurangi intoleransi laktosa, meningkatkan penyerapan kalsium, mensintesis vitamin dan protein predigest, menormalkan mikroflora usus (misalnya, membantu dengan sindrom iritasi usus, radang penyakit usus, ketahanan terhadap kolonisasi patogen), meningkatkan keteraturan pencernaan.

### 2.5.4 Pengaruh Yogurt terhadap LDL

Penelitian yang dilakukan oleh (Badbook, 2013) bahwa pemberian yogurt 0,5 mL/Kg BB yang dikombinasikan dengan *garlic supplement* yang diberikan pada tikus diabetes memberikan efek terhadap kontrol glukosa darah, dislipidemia, stres oksidatif setelah 45 hari perlakuan. Penurunan terjadi pada glukosa darah, GHbA1c, LDL-C, kolesterol total, TG, dan mengalami peningkatan HDL-C. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Towil *et al*, 2014 ) pemberian non fat yogurt sinbiotik yang dikombinasikan dengan tepung gembili sebanyak 2 ml, 3 ml, 4 ml selama 14 hari pada tikus hiperkolesterolemia memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan kadar LDL .

Penelitian lain mengevaluasi penggunaan yogurt kedelai hitam dengan dosis 2 ml, 3ml, 4ml selama 21 hari pada tikus hiperkolesterolemia. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa Diet mengandung yogurt kedelai hitam dosis 4 mL/hari dapat menurunkan LDL secara signifikan (Riyanto, 2015).

### 2.5.5 Probiotik

Probiotik adalah persiapan produk atau produk yang mengandung mikroorganisme dalam jumlah cukup yang mengubah mikroflora dengan

implantasi atau kolonisasi dalam sebuah kompartemen inang dan pengaruh menguntungkan kesehatan di host (Schrezenmeir, 2001 ; Anandharaj *et al*, 2014).

Mekanisme probiotik yaitu kompetisi reseptor, efek pada sekresi mucin dan imunomodulasi dari usus terkait jaringan limfoid, peningkatan imunosupresif dan penurunan proinflamasi mediator. Dampak menguntungkan dari probiotik mikroba mengarah ke tindakan luas. Mencakup perlawanan untuk kolonisasi, produksi zat antimikroba, penghambatan adhesi patogen, degradasi racun, stimulasi kekebalan lokal dan perifer, stimulasi pembatasan aktivitas enzim, stimulasi sekresi Ig A, dan pencegahan translokasi mikroba (Anandharaj *et al*, 2014).

Sumber probiotik yang paling umum adalah yogurt, kultur buttermilk, dan keju. Kultur buttermilk dibuat dengan bakteri yang menghasilkan asam laktat, yang membuat produk asam. Kultur keju menggunakan bakteri untuk menyelesaikan pematangan sel keju (Anandharaj *et al*, 2014).

Manfaat kesehatan dikaitkan dengan penggunaan probiotik. Hasil sebagai berikut yang didokumentasikan: frekuensi yang lebih rendah dan durasi diare yang berhubungan dengan antibiotik (*Clostridium difficile*), infeksi rotavirus, kemoterapi, dan, pada tingkat lebih rendah, diare perjalanan, stimulasi imunitas humoral dan selular dan penurunan metabolit yang tidak menguntungkan, misalnya, amonium dan enzim procancerogenic di usus besar. Ada beberapa bukti dari manfaat kesehatan melalui penggunaan probiotik sebagai berikut:

pengurangan infeksi *Helicobacter pylori*, pengurangan gejala alergi, mengurangi konstipasi, mengurangi sindrom iritasi usus besar, efek menguntungkan pada metabolisme mineral, terutama tulang density dan stabilitas, pencegahan kanker dan pengurangan kolesterol dan triasilgliserol konsentrasi plasma (Schrezenmeir, 2001).

### **2.5.6 Prebiotik**

Istilah prebiotik diperkenalkan oleh Gibson dan Roberfroid, Prebiotik didefinisikan sebagai bahan makanan yang tidak dicerna menguntungkan host secara selektif merangsang pertumbuhan dan / atau kegiatan dari satu atau sejumlah bakteri di usus besar. Definisi ini lebih atau kurang tumpang tindih dengan definisi serat makanan, dengan pengecualian selektivitas untuk jenis

tertentu. Selektivitas ini ditunjukkan untuk *bifidobacteria*, yang mungkin menunjang konsumsi zat-zat seperti fruktooligosakarida, dan inulin, transgalaktosilat oligosakarida, dan kedelai oligosakarida (Schrezenmeir, 2001).

Sumber makanan tradisional prebiotik termasuk kedelai, sumber inulin, oat mentah, gandum tidak dimurnikan, barley dimurnikan, dan yacon. Beberapa oligosakarida yang secara alamiah terjadi dalam ASI diyakini memainkan peran penting dalam pengembangan sehat sistem kekebalan tubuh pada bayi. Bayi menyusui memiliki Flora didominasi oleh *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, yang merupakan bagian dari pertahanan bayi terhadap patogen, yang penting untuk sistem kekebalan tubuh (Anandharaj *et al*, 2014).

### 2.5.7 Sinbiotik

Ketika probiotik dan prebiotik digunakan dalam kombinasi, mereka dikenal sebagai sinbiotik. Kombinasi yang cocok probiotik dan prebiotik meningkatkan kelangsungan hidup dan aktivitas organisme, misalnya, FOS dalam hubungannya dengan *Bifidobacterium strain* atau laktitol dalam hubungannya dengan *Lactobacillus strain*. Kombinasi prebiotik dan probiotik memiliki efek sinergis karena selain mempromosikan pertumbuhan strain yang ada bakteri menguntungkan dalam usus besar, sinbiotik juga bertindak untuk meningkatkan kelangsungan hidup, implantasi, dan pertumbuhan baru ditambahkan strain probiotik.

### 2.5.8 Bakteri pada Yogurt

#### 2.5.8.1 Bakteri Asam Laktat

Bakteri Asam laktat didefinisikan sebagai suatu kelompok bakteri gram positif, tidak menghasilkan spora, berbentuk bulat atau batang yang memproduksi asam laktat sebagai produk akhir metabolik utama selama fermentasi karbohidrat. BAL dikelompokkan ke dalam beberapa genus antara lain *Streptococcus* (termasuk *Lactococcus*), *Leuconostoc*, *Pediococcus* *Lactobacillus*. Bakteri Asam Laktat memproduksi substansi penghambat seperti asam laktat, diasetil, asetidehid, hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), karbon dioksida ( $CO_2$ ) dan bakteriosin. Proses fermentasi, BAL mengubah senyawa molekul organik kompleks seperti protein, karbohidrat dan lemak menjadi molekul yang lebih sederhana, mudah

larut dan pencernaan tinggi. BAL disebut juga sebagai biopreservatif karena mempunyai peran dalam menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan mampu memberikan dampak positif bagi kesehatan manusia (Hugas, 1998).

#### **2.5.8.2 *Bifidobacterium bifidum***

Bifidobakteria adalah mikroorganisme Gram positif dengan kandungan DNA G + C tinggi, yang pertama kali diisolasi dari kotoran bayi yang diberi ASI oleh Tissier pada tahun 1899, dan kemudian dinamai *Bacillus bifidus* (Tissier, 1900). Bifidobakteria mampu mensintesa enzim-enzim pencernaan (kasein-fosfatase), vitamin-vitamin (B-kompleks), dan menghasilkan SCFA sebagai sumber energi bagi fungsi fisiologis dan integritas sel kolon. *Bifidobacterium* mempunyai efek mengubah amoniak yang potensial toksik menjadi  $\text{NH}_4^+$  yang *non-diffusible*, sehingga menurunkan kadar amoniak darah.

Penampakan koloni kultur *Bifidobacterium* pada medium agar di bawah kondisi anaerobik bisa bervariasi tergantung fungsi medium dan spesies yang digunakan. Secara umum, bentuk koloni adalah bulat, buram atau mengkilap dan mempunyai diameter yang bervariasi. Tetapi Scardovi dan Boventer membedakan dua tipe yang berbeda dari koloni berbentuk halus, konveks, putih, dan mengkilap. Tetapi koloni lainnya terlihat kasar dengan tepian yang tidak beraturan (Matteruzi, 2003). *Bifidobacterium* hidup pada lapisan lumen kolon dan lebih spesifik lagi membentuk koloni dalam jumlah banyak, menyerap nutrisi, mensekresikan asam laktat, asam asetat dan senyawa antimikroba (Wahyudi, 2008).

#### **2.5.8.3 *Lactobacillus acidophilus***

*Lactobacillus acidophilus* adalah Gram-positif, non-spora membentuk cocci, Coccobacilli atau batang (Schleifer dan Ludwig, 1995; Schleifer et al., 1995) dengan komposisi dasar DNA Kurang dari 53 mol% G + C (Stackebrandt dan Teuber, 1988). Struktur *L. acidophilus* seperti peptidoglikan, Asam lipotechoic, S-layer, dan molekul adhesi. *L. acidophilus* umumnya ditemukan di dalam usus halus. *L. acidophilus* termasuk ke dalam family Lactobacillaceae. *Lactobacillus* mempunyai ketahanan terhadap asam lambung buatan dengan pH 2,5 selama 3 jam dan bakteriosin yang dihasilkan tetap aktif pada pH 3 sampai pH 10.

#### 2.5.8.4 *Streptococcus thermophilus*

*S. thermophilus* (sebelumnya dikenal sebagai *Streptococcus salivarius* Subsp. *Termofilus*) adalah Gram-positif, a-hemolitik. Bakteri yang ada di mana-mana di industri susu. Klasifikasi sebagai 'bakteri asam laktat', kemampuan organisme untuk mengonversi laktosa menjadi asam laktat dimanfaatkan dalam pembuatannya. Dari sejumlah produk susu seperti yoghurt dan Keju (Stephens *et al*, 2015). *Streptococcus* merupakan bagian dari flora normal yang berada pada manusia, hewan, dan makanan, namun juga terdapat beberapa jenis yang bersifat patogen terhadap hewan (Wahyudi, 2008).

#### 2.5.9 Standarisasi Mutu Yogurt

##### 2.5.9.1 Kadar air (AOAC 1984)

5 ml sampel yogurt dimasukkan ke dalam cawan porselin yang telah diketahui bobot kosongnya, kemudian dimasukkan ke dalam oven dan dikeringkan pada suhu 105° C selama 24 jam. Lalu didinginkan dalam desikator dan ditimbang kembali. Kadar air dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Kadar air} : \frac{b-c}{b-a} \times 100\%$$

di mana,

a = bobot cawan kosong

b = bobot sampel + cawan sebelum dikeringkan

c = bobot cawan + sampel setelah dikeringkan

##### 2.5.9.2 Kadar abu

Kadar abu merupakan kelanjutan dari analisis kadar air. Cawan yang berisi sampel kering dimasukkan ke dalam tanur pada suhu 550° C selama 6 jam, kemudian didinginkan dalam desikator dan ditimbang (d gram). Kadar abu dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Kadar abu} : \frac{d-a}{b-a} \times 100\%$$

di mana,

a = bobot cawan kosong

b = bobot cawan dan sampel sebelum diabukan

d = bobot cawan dan abu



### 2.5.9.3 Pengukuran pH

pH-meter diset terlebih dahulu dengan menggunakan bufer yang 4,0, kemudian yogurt diukur pada pH-meter tersebut (Wahyudi, 2006).

### 2.5.9.4 Kadar lemak yogurt

Kadar lemak yogurt: dilakukan berdasarkan metode Gerber. Tabung butirometer diisi dengan 10 ml asam sulfat 91%, kemudian dimasukkan 11 ml sampel dan 1 ml amil alkohol. Selanjutnya tabung ditutup dengan karet dan dikocok hingga larut. Larutan kemudian disentrifusi selama 15 menit dengan kecepatan 1.200 rpm, kemudian dimasukkan ke penangas air selama 5 menit sampai lemak terlihat dan bisa dibaca pada skala yang terdapat pada tabung butirometer (Wahyudi, 2006).

### 2.5.9.5 Kadar protein kasar (AOAC 1984)

0,25 g sampel dimasukkan ke dalam labu Kjeldahl ditambah asam sulfat pekat dan campuran selenium serta batu didih kemudian didestruksi dengan cara dipanaskan di ruang asam sampai warna menjadi jernih, kemudian diencerkan sampai tanda tera. Selanjutnya didestilasi dan dititrasi dengan larutan KH(IO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0,01 N sampai terjadi perubahan warna. Dikerjakan juga untuk penetapan blanko. Kadar protein dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Kadar protein} : \frac{(A-B) \times 0,01 \times P \times 14 \times 6,38}{\text{bobot sampel}} \times 100\%$$

Dimana,

A = ml titran sampel

B = ml titran blanko

P = ml pengenceran

### 2.5.9.6 Total asam

10 ml susu ditambah 2-3 tetes indikator fenolftalin 1% kemudian dititrasi menggunakan larutan NaOH 0,1 N sampai titik akhir titrasi tercapai, yaitu terbentuk warna merah muda tetap. Total asam dihitung sebagai persen asam laktat dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Kadar asam laktat (\%)} : \frac{A \times B \times 0,009 \times 100}{C}$$

di mana,

A = ml NaOH 0,01 N

B = normalitas NaOH

C = bobot sampel

#### **2.5.9.7 Kadar Vitamin C**

2 ml sampel dilarutkan ke dalam 20 ml air (pH 2) dan diaduk hingga homogen. Sebanyak 20  $\mu$ l diinjeksikan ke alat HPLC kemudian dibandingkan luas area standar dengan luas area sampel (Wahyudi, 2006).

#### **2.5.9.8 Kadar mineral**

Mineral yang dianalisis yaitu Mg, Ca, K, dan Na. Sampel yang telah diabukan ditambah dengan 1 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kemudian dikeringkan dengan hot plate, ditambah 5 ml larutan HNO<sub>3</sub> dan dikeringkan, kemudian ditambah 5 ml HCl 1:1 dan dipanaskan sampai tersisa 1-2 ml. Larutan lalu diencerkan dengan akuades sampai volume 25 ml dan siap dianalisis dengan AAS (Wahyudi, 2006).

### **2.6 Tinjauan tentang Diabetes Mellitus**

#### **2.6.1 Definisi Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus atau diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak lagi mampu membuat insulin, atau ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin yang dihasilkan. Insulin adalah hormon yang dibuat oleh pankreas, yang bertindak seperti kunci untuk membiarkan glukosa dari makanan yang kita makan melewati aliran darah ke dalam sel-sel dalam tubuh untuk menghasilkan energi (International Diabetes Federation, 2015).

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu (1) Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe I, dan (2) Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe II terjadi karena penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin .

**Tabel II.3** Klasifikasi Diabetes Mellitus (Ndraha, 2014)

Klasifikasi Etiologi Diabetes Mellitus	
I.	Diabetes tipe 1 (destruksi sel, umumnya mengarah kepada defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Immune mediated</i></li> <li>• Idiopathik</li> </ul>
II.	Diabetes tipe 2 (dari predominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relative hingga predominan defek sekresi dengan resistensi insulin)
III.	Tipe lain <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek genetik dari fungsi sel beta</li> <li>• Defek genetik kerja insulin</li> <li>• Penyakit eksokrine pankreas</li> <li>• Endokrinopati</li> <li>• Imbas obat atau zat kimia</li> <li>• Infeksi</li> <li>• Jenis tidak umum dari diabetes yang diperantarai imun</li> <li>• Sindrom genetik lainnya yang kadang berhubungan dengan DM</li> </ul>
IV.	Diabetes Mellitus Gestasional

**Tabel II.4** Karakteristik Klinis Pasien Dengan Diabetes Mellitus Tipe 1 Dan 2 (Guyton, 2006)

Karakteristik	Tipe 1	Tipe 2
Usia awal	Biasanya kurang dari 20 th	Biasanya lebih dari 30 th
Massa tubuh	Kurus hingga normal	Kegemukan
Insulin plasma	Rendah hingga tidak ada	Normal hingga tinggi pada mulanya
Glukagon plasma	Tinggi, dapat ditekan	Tinggi, sulit ditekan
Glukosa plasma	Meningkat	Meningkat
Sensitifitas insulin	Normal	Menurun
Terapi	Insulin	Penurunan berat badan, thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, insulin

### 2.6.2 Komplikasi Diabetes Mellitus

Kadar gula darah yang tinggi dan terus menerus dapat menyebabkan suatu keadaan gangguan pada berbagai organ tubuh. Akibat keracunan yang menetap ini, timbul perubahan-perubahan pada organ-organ tubuh sehingga timbul berbagai komplikasi. Jadi komplikasi umumnya timbul pada semua penderita baik dalam derajat ringan atau berat setelah penyakit berjalan 10-15 tahun.

Kalau ditinjau lebih dalam lagi, ternyata hiperglikemia ini merupakan awal bencana bagi penderita Diabetes, hal ini terbukti dan terjadi juga pada penderita dengan gangguan toleransi glukosa yang sudah terjadi kelainan komplikasi vaskuler, walaupun belum diabetes. Hiperglikemia ini dihubungkan dengan kelainan pada disfungsi endothe, sebagai cikal bakalnya terjadi mikro maupun makroangiopati. Dengan demikian, apabila hiperglikemia terkendali dan terkontrol dengan baik, yang ditandai dengan HbA1c yang normal dapat menurunkan angka kejadian komplikasi pada DM (Permana, 2008).

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi kronis. Komplikasi kronik berkaitan dengan gangguan vaskular digolongkan menjadi 2 yaitu komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler yaitu, kerusakan saraf (Neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), kerusakan mata (retinopati), sedangkan komplikasi makrovaskuler yaitu, hipertensi, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, serta dyslipidemia (Ndraha, 2014).

### **2.6.3 Diagnosis Diabetes Mellitus**

Diagnosis klinis dengan gejala : poliuri, polidipsi, polifagi, lemah, penurunan berat badan, kesemutan, gatal, mata kabur, impotensi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. Jika keluhan khas pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200\text{mg/dL}$  atau puasa  $\geq 126\text{ mg/ dL}$  sudah cukup untuk menegaskan diagnosis. Bagi yang tanpa keluhan khas perlu pemeriksaan sekali lagi dengan angka abnormal (Widiastuti, 2003).

## **2.7 Tinjauan tentang Lipid**

Lipid adalah senyawa yang berisi karbon dan hidrogen. Lipid tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Golongan yang penting adalah lemak netral, lemak majemuk dan sterol. Lemak netral sebagian besar mengandung tiga asam lemak dan disebut trigliserida. Lipid majemuk adalah fosfolipid dan glikolipid. Sedangkan jenis sterol yang bermakna adalah kolesterol.

### **2.7.1 Lipoprotein**

Sifat lipid yang tidak larut air, sehingga untuk beredar dalam tubuh diperlukan suatu sistem tranpor yang memungkinkan lipid tersebut larut dalam plasma. Lipid membentuk suatu kompleks makromolekul bersama dengan protein

husus yang disebut apolipoprotein. Kompleks yang terbentuk disebut lipoprotein. Terdapat lima kelas utama lipoprotein yaitu kilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL (Widiastuti, 2003).

#### **2.7.1.1 Kilomikron**

Kilomikron merupakan partikel lipoprotein terbesar yang berdiameter antara 800Å sampai 100.000 Å mempunyai densitas  $< 0.95$  g/ ml. Kilomikron mengandung sejenis Apolipoprotein B (B-48) yang diproduksi oleh mukosa intestinum.

Kilomikron mengandung 2% protein dan 98 % lemak (84% trigliserida, 7% kolesterol, dan 7% fosfolipid). Kilomikron diserap melalui usus kemudian masuk ke dalam saluran limfe. Pada saat mencapai darah, kilomikron berinteraksi dengan lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan endotel kapiler, jaringan lemak dan otot. Akibat interaksi ini trigliserida dapat dilepaskan dari kilomikron untuk kemudian ditimbun dalam jaringan (Widiastuti, 2003).

#### **2.7.1.2 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)**

Very Low Density Lipoprotein (VLDL) adalah lipoprotein yang disekresi oleh hepar serta mengangkut trigliserida yang dibuat di hepar dan kolesterol yang juga berasal dari hepar, mengandung sekitar 90% lipid (Harini, 2009).

#### **2.7.1.3 Intermediate Density Lipoprotein (IDL)**

IDL mempunyai densitas 1,006-1,019 g/ml. Hanya ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah pada individu yang sehat. IDL merupakan hasil dari metabolisme VLDL.

#### **2.7.1.4 Low Density Lipoprotein (LDL)**

Kolesterol jahat dapat disebut sebagai LDL (*Low Density Lipoprotein*) adalah lipoprotein yang memiliki densitas rendah dan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SRA) di makrofag dan akan menjadi sel busa (foam cell). Makin banyak kadar

kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Apabila kadar LDL kolesterol yang tinggi dan pekat di dalam darah akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah. Kolesterol yang melekat perlahan-lahan akan mudah membentuk tumpukan-tumpukan lalu mengendap pada dinding-dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan pengecilan dari diameter pembuluh darah dan kerusakan endotel pembuluh darah (Siregar, 2015).

Densitas yang dimiliki oleh LDL antara 1,006 – 1,019 kg/L. Selain itu LDL juga mencakup intermediatedensity lipoprotein(IDL) dengan densitas 1,006 –1,019kg/L dan lipoprotein a Lp (a) dengan densitas 1,045 – 1,080 kg/L. Berdasarkan data ATP III kadar LDL dalam darah dalam batas normal adalah < 100 mg/dL dan mendekati batas normal dengan nilai 100-129mg/dL (Siregar, 2015).

#### **2.7.1.5 High Density Lipoprotein (HDL)**

High Density Lipoprotein sering disebut kolesterol baik karena merupakan lipoprotein yang mengangkut lipid dari perifer menuju ke hepar. Karena molekulnya yang relative kecil dibanding lipoprotein lain, HDL dapat melewati sel endotel vascular dan masuk ke dalam intima untuk mengangkut kembali kolesterol yang terkumpul dalam makrofag, disamping HDL juga mempunyai sifat antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL. Rendahnya kadar HDL di dalam darah akan meningkatkan resiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.

### **2.8 Hubungan Dyslipidemia dengan Diabetes Mellitus**

Diabetes dikaitkan dengan risiko tinggi penyakit pembuluh darah (minimal 2 sampai 4 kali lipat resiko lebih besar dari individu tanpa diabetes). Bahkan, penyakit kardiovaskular (CVD) adalah penyebab utama kematian antara orang-orang dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2 . Agresif manajemen dari semua faktor risiko CVD, termasuk dislipidemia. Oleh karena itu, umumnya diperlukan pada individu dengan diabetes . Pola lipid umum kebanyakan pada orang dengan diabetes tipe 2 terdiri dari hipertrigliseridemia (hiper-TG), rendah high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C), dan plasma relatif normal konsentrasi low-

density lipoprotein kolesterol (LDL-C). Namun, dengan adanya bahkan ringan hiper-TG, partikel LDL-C biasanya kecil dan padat dan mungkin lebih rentan terhadap oksidasi. Selain itu, hiperglikemia kronik mempromosikan glikasi pada LDL-C, dan kedua glikasi dan oksidasi diyakini meningkatkan atherogenicity LDL-C. Kedua proses ini merusak fungsi dan / atau meningkatkan atherogenicity bahkan pada mereka yang diabetes tipe 1 dengan profil lipid normal.

Diabetes cenderung menurunkan kadar kolesterol HDL dan meningkatkan trigliserida dan LDL kadar kolesterol, yang meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke. kondisi umum ini disebut dislipidemia diabetik. Dislipidemia diabetik berarti profil lipid Anda akan ke arah yang salah. Ini adalah kombinasi mematikan yang menempatkan pasien pada risiko penyakit jantung koroner dini dan aterosklerosis.

Studi menunjukkan hubungan antara resistensi insulin, yang merupakan prekursor diabetes tipe 2, dan dislipidemia diabetes, aterosklerosis dan penyakit pembuluh darah. Kondisi ini dapat berkembang bahkan sebelum diabetes didiagnosis (AHA, 2016).

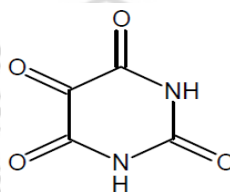
Mekanisme proses terjadinya dislipidemia yang diakibatkan oleh Diabetes mellitus yaitu dimana dimulai dengan resistensi insulin di jaringan adiposa pada tingkat sel lemak ditampilkan sebagai memulai proses yang mengarah ke peningkatan intraseluler hidrolisis trigliserida (TG) dan pelepasan asam lemak ke dalam sirkulasi. Serapan asam lemak bebas (FFA) oleh sel lemak berkurang dapat mengakibatkan penyerapan FFA ke hati. FFA mengarah ke peningkatan sekresi Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL) dihati mengakibatkan hipertrigliseridemia. Selain itu, VLDL merangsang pertukaran cholesteryl ester dari HDL dan LDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein (CETP). Apo-A dapat memisahkan dari HDL. Kebebasan Apo- A dibersihkan cepat dari plasma, sebagian oleh ekskresi melalui ginjal, sehingga mengurangi ketersediaan untuk membalikkan transportasi kolesterol HDL. LDL dapat menjalani lipolysis dan menjadi lebih kecil dan lebih padat. Rendahnya kadar HDL dan kehadiran LDL yang berukuran kecil dan padat masing masing faktor resiko bagi penyakit jantung (Ginsberg, 2000).

## 2.9 Pengujian Aktivitas Profil LDL pada Kondisi Diabetes

### 2.9.1 Tinjauan tentang Penginduksi

#### 2.9.1.1 Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan.



**Gambar 2. 3** Struktur Kimia Aloksan (Nugroho, 2006)

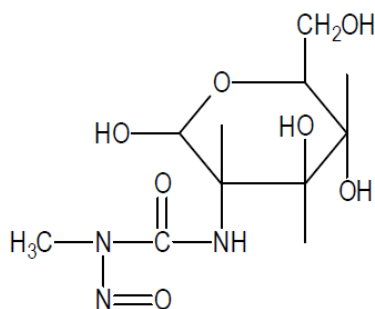
Aloksan dapat menyebabkan gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Dengan cara meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel  $\beta$  Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengkaibatkan depolarisasi sel  $\beta$  Langerhans, kemudian membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Nugroho, 2006).

#### 2.9.1.2 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin bahan aktif dengan nama kimia 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-*D*-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Dosis yang digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi sistem imun. Untuk menginduksi DM tipe 2, STZ diberikan



intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus yang berumur 2 hari kelahiran, pada 8-10 minggu tikus tersebut mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel  $\beta$  terhadap glukosa. Di lain pihak, sel  $\alpha$  dan  $\delta$  tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotosin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin.



**Gambar 2. 4** Struktur Kimia Streptozotosin (Nugroho, 2006)

STZ menembus sel  $\beta$  Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel  $\beta$  pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pancreas (Szkudelski, 2001).

## 2.9.2 Tinjauan tentang Bahan Uji

### 2.9.2.1 Penentuan Dosis Kombinasi *Low-Fat* Yogurt dan Tepung Porang (Konjac Flour)

Penentuan dosis *low-fat yogurt* menurut penelitian (Badbook, 2013) pemberian dosis (0,5 ml/kg) dari susu fermentasi yang mengandung *B. Lactis*

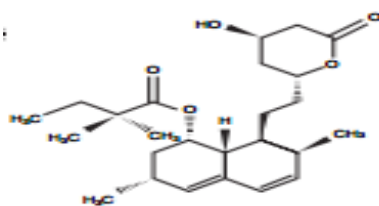
DN-173 010 (Activia, Danone Co) yang diambil sampel darah setelah 3 hari pemberian STZ. Hasil yang diperoleh Perbedaan signifikan pada tingkat 0,05 dibandingkan dengan DM yaitu penurunan kadar LDL, penurunan Trigliserida, peningkatan kadar HLD.

Percobaan yang dilakukan (Susanti, 2015) tikus Diabetes mellitus diberi perlakuan dengan pemberian tepung Konjac Glukomanan dengan dosis 100mg/Kg BB, 200mg/Kg BB, 400mg/Kg BB selama 4 minggu diperoleh hasil glukomanan dapat menurunkan glukosa darah puasa secara signifikan, meningkatkan toleransi glukosa, peningkatan konsentrasi glukosa di *soreus jeujenum*, penurunan resistensi insulin.

Berdasarkan penelitian sebelumnya akan dilihat potensi yogurt dengan kombinasi tepung porang. Maka digunakan beberapa perbandingan dosis yaitu *low-fat yogurt* 0.5 mL/ kg dan tepung porang 100 mg/kg BB, *low-fat yogurt* 0.5 mL/ kg dan tepung porang 200 mg/kg BB, dan *low-fat yogurt* 0.5 mL/ kg dan tepung porang 400 mg/kg BB.

#### 2.9.2.2 Simvastatin

Simvastatin adalah obat golongan statin, yang digunakan untuk terapi pengelolaan hiperkolesterolemia karena terbukti efikasi dan keamanan. Golongan statin juga memiliki peran meningkatkan dalam mengelola risiko kardiovaskular pada pasien dengan tingkat normal kolesterol plasma yang relatif. simvastatin yang berasal dari metabolit jamur dan memiliki eliminasi paruh 1-3 jam.



**Gambar 2. 5** Struktur kimia simvastatin (Schachter, 2004)

Farmakokinetik dari simvastatin berada dalam bentuk asam  $\beta$ -hidroksi yang sering disebut prodrug dalam bentuk lakton dan harus dihidrolisis lebih dahulu menjadi bentuk aktif asam  $\beta$ -hidroksi. Statin di absorpsi sekitar 40-75%, kecuali fluvastatin yang diabsorpsi hampir sempurna. Semua obat mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Obat-obat ini sebagian besar terikat protein

plasma. Efek samping dari simvastatin yang paling potensial adalah miopati dan rabdomiolisis. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah gangguan pencernaan, neuropati perifer dan sindrom lupus.

### **2.9.2.3 Glibenklamide**

Glibenklamid merupakan antidiabetik oral derivat sulfonilurea generasi kedua dimana rantai samping alifatik digantikan oleh cyclohexyl group dan mempunyai struktur lebih kompleks dibanding generasi pertama (Setiawan, 2010).

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin dari pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa karena ternyata pada saat hiperglikemi gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang cukup, obat-obat tersebut masih mampu merangsang sekresi insulin pada dosis tinggi. Mekanisme kerja sulfonilurea termasuk menurunkan kadar glukagon dalam serum, meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor, dan menghambat penghancuran insulin oleh hati (Setiawan, 2010).

### **2.9.2.4 Pemeriksaan Kolesterol LDL**

Metode pemeriksaan LDL-kolesterol, dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu metode tidak langsung dan langsung:

#### **2.9.2.1.1 Metode Tidak Langsung**

##### **a. Metode Ultracentrifugasi**

Metode ini dapat memisahkan lipoprotein . Pada densitas plasma 1,006g/ml kilomikron dan VLDL akan terapung sedangkan LDL dan HDL akan mengendap. Pada densitas 1,063g/ml LDL dan VLDL akan mengapung. Pada densitas 1,210g/ml HDL akan mengapung. Protein plasma yang lain akan mengapung pada densitas diatas 1,3g/ml. Jadi lipoprotein dapat dipisahkan dari masing-masing lipoprotein dengan ultrasentrifugasi pada densitas tertentu (Widiastuti, 2003).

##### **b. Metode Elektroforesis**

Elektroforesis merupakan salah satu metode untuk memisahkan dan mengukur lipoprotein. Bahan yang digunakan adalah gel agarosa karena sensitif dapat memisahkan lipoprotein. Kilomikron jika ada tetap di daerah asal.

Lipoprotein yang berpindah berturut-turut HDL > VLDL > LDL. Lipoprotein secara elektroforesis dinakana sesuai dengan mobilitasnya. HDL (  $\alpha$  lipoprotein ) bergerak pada daerah  $\alpha$  globulin, LDL (  $\beta$  lipoprotein ) migrasi pada daerah  $\beta$  globulin dan VLDL (pre-  $\beta$  globulin ) pada pre-  $\beta$  globulin (Widiastuti, 2003).

c. Formula friedewald

metode indirek ini banyak digunakan, dimana kolesterol, trigliserida dan HDL diukur, kemudian dihitung:

$$\text{LDL kolesterol} = \text{kolesterol total} - \left( \text{HDL kolesterol} + \frac{\text{trigliserida}}{5} \right)$$

**Gambar 2. 6** Rumus friedewald (Widiastuti, 2003)

Pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dianjurkan dengan enzimatik. Penetapan kadar HDL selain dengan cara presipitasi dan enzimatik saat ini dapat dikerjakan dengan cara langsung.

d. Metode Presipitasi Polianion

Lipoprotein dipresipitasi dengan polianion seperti heparin sulfat dan dextran sulfat dengan adanya kation divalen. Presipitasi dipengaruhi oleh konsentrasi reagen, pH, kekuatan ion, adanya protein serum lain, antikoagulan, jumlah lipid dan protein yang ada dalam lipoprotein, kondisi serta lama penyimpanan sampel

e. Metode kombinasi

Metode kombinasi menggunakan spesimen EDTA plasma yang diputar pada ultrasentrifuge dengan kecepatan 105,00 G selama 18 jam pada 10° C pada kondisi ini, VLDL dan kilomikron akan terakumulasi sebagai lapisan yang melayang dengan  $d > 1,006$  g/ml infranatan berisi LDL dan HDL. Lapisan yang melayang dipisahkan dan aliquot diputar kembali (Damayanti, 2016). Kadar kolesterol diukur, sedangkan HDL diukur tersendiri dari aliquot plasma. VLDL dan HDL kolesterol dihitung dengan formula :

$$[\text{VLDL kolesterol}] = [\text{total kolesterol}] - [d > 1,006 \text{ g/ml}]$$

$$[\text{LDL kolesterol}] = [d > 1,006 \text{ g/ml}] - [\text{HDL kolesterol}]$$

**Gambar 2. 7** Rumus menghitung VLDL dan HDL (Widiastuti, 2003)

### 2.9.2.1.2 Metode Direk

#### a. Metode Imunokimia

Metode imunokimia menggunakan poliklonal antibodi untuk mempresipitasi VLDL, IDL dan HDL sedangkan LDL diukur dalam supernatan dengan metode enzimatik.

#### b. Metode presipitasi

Metode presipitasi langsung dengan cara mempresipitaskan LDL dengan polyvinyl sulfat atau heparin pada pH rendah. Kadar LDL dihitung sebagai selisih dari Kolesterol total dan kadar yang terdapat dalam supernatan.

#### c. Metode Homogenous LDL

Metode Homogenous LDL kolesterol menggunakan reaksi enzimatik, dimana pada reaksi awal LDL kolesterol diisolasi dengan *protecting agent*, kemudian ditambahkan enzim reaktan yang hanya bereaksi dengan LDL kolesterol yang diisolasi.

#### d. Surfactan LDL-C assay (SUR) dari Daiichi Pure Chemicals (Cholestest LDL)

Pada metode ini, kolesterol pada HDL, VLDL dan kilomikron direaksikan tanpa menghasilkan perubahan warna. Selanjutnya baru kolesterol dalam LDL direaksikan untuk menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur dengan adanya *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt* (Nauck *et al*, 2002).

Reagen I mengandung asam askorbat, oksidase, *4-aminoantipyrene*, peroksidase, kolesterol oksidase, kolesterol esterase, buffer (pH 6,3) dan deterjen yang melarutkan semua protein non-LDL. Kolesterol non-LDL akan bereaksi dengan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase menghasilkan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida akan dikonsumsi oleh peroksidase dengan adanya *4-aminoantipyrene* tanpa ada perubahan warna (Nauck *et al*, 2002).

Reagen II mengandung *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt*, buffer (pH 6,3) dan surfaktan yang akan secara spesifik melepaskan kolesterol dari partikel LDL. Reaksi enzimatik seperti pada penambahan reagen terjadi lagi, hanya saja kali ini hidrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt* untuk menghasilkan produk berwarna sebanding dengan LDL-C (Nauck *et al*, 2002).

Adapun prosedurnya:

1. Sampel serum sebanyak 3 µl diinkubasi pada suhu 37° C selama 5 menit dengan reagen I sebanyak 300 µl.
2. Setelah itu dicampurkan dengan reagen II sebanyak 100 µl.
3. Pengukuran spektrofotometris dilakukan pada 546 nm (primer) dan 660 nm (sekunder).

## 2.10 Tinjauan Tentang Hewan Coba *Rattus norvegicus*

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Tikus termasuk hewan mamalia, oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya (Larasaty, 2013).

Percobaan ini menggunakan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Setiawan, 2010).

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan diklasifikasikan sebagai berikut (Setiawan, 2010):

Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Classis	: Mammalia
Subclassis	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>



**Gambar 2. 8** Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Anonim, diakses Januari 2017)

Tikus putih sebagai hewan percobaan relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktifitasnya tidak terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Ada dua sifat yang membedakan tikus putih dari hewan percobaan yang lain, yaitu bahwa tikus putih tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lubang dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu (Setiawan, 2010).

Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang dan hewan ini lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit. Secara umum, berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur 4 minggu berat 35-40 g, dan berat tikus dewasa rata-rata 200-250g, tetapi bervariasi tergantung pada galur (Larasy, 2013).